ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

НОРВИР

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Норвир
Международное непатентованное название: Ритонавир
Лекарственная форма: капсулы мягкие.
Состав
Каждая капсула содержит
Активное вещество: ритонавир 100 мг;
Вспомогательные вещества: этанол, бутилгидрокситолуол, олеиновая кислота, полиоксил 35 касторового масла, вода. Состав оболочки капсулы: желатин, сорбитол (содержит безводный сорбитол и маннитол), глицерол, вода очищенная, титана диоксид, триглицериды среднецепочные, лецитин, чёрные чернила.
Описание
Мягкие желатиновые капсулы белого цвета, на которых черными чернилами напечатаны торговый знак фирмы «ⓐ», «100» и «DS». Содержимое капсул –бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство
Код АТХ: J05A E03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия
Ритонавир представляет собой ингибитор аспартил-протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2 для приема внутрь, активный пептидомиметик. Ингибирование ВИЧ протеаз препятствует разрыву gag–pol связи полипротеина, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир обладает селективным сродством к ВИЧ-протеазе и проявляет незначительную активность в отношении аспартил-протеазы человека.
Антивирусная активность in vitro
Антивирусная активность ритонавира in vitro оценивалась на лимфобластных клеточных линиях и лимфоцитах периферической крови, инфицированных ВИЧ. Концентрация препарата, необходимая для подавления репликации вируса на 50% (EC50) варьировала в диапазоне от 0,0038 до 0,153 мкмоль в зависимости от используемых изолятов ВИЧ-1. При этом среднее значение EC50 было 0,022 мкмоль. В MT4 клетках показано аддитивное действие ритонавира в комбинации с зидовудином (ZDV) или диданозином (ddI) в отношении ВИЧ-1.
Исследования цитотоксичности ритонавира на ряде клеточных линий показали, что в концентрации больше 20 мкмоль ритонавир подавляет рост нормальных клеток на 50%, т.о. терапевтический индекс in vitro для ритонавира составляет не менее 1000.

27.09.07

Устойчивость

Изоляты ВИЧ-1, резистентные к ритонавиру, были выделены in vitro. Генотипический анализ изолятов показал наличие мутаций в гене протеазы ВИЧ, которые привели к специфичным заменам аминокислот в кодонах 84 (Изолейцин на Валин), 82 (Валин на Фенилаланин), 71 (Аланин на Валин) и 46 (Метионин на Изолейцин). Генотипический и фенотипический анализ изолятов, полученных в клинических исследованиях (I/II фаза), показал, что мутации в гене протеазы ВИЧ появлялись постепенно и в определенном порядке. Исходные мутации, возникшие в положениях 82 (Валин на Аланин/Фенилаланин), 54 (Изолейцин на Валин), 71 (Аланин на Валин/Треонин) и 36 (Изолейцин на Лейцин), в последующем сопровождались комбинациями дополнительных мутаций в пяти аминокислотных позициях. Было обнаружено, что наличие мутации 82 необходимо, но недостаточно для формирования фенотипической резистентности. Фенотипическая резистентность была определена как уменьшение чувствительности вируса в 5 или более раз по сравнению с исходным уровнем in vitro. Клиническая значимость фенотипических и генотипических изменений, связанных с лечением ритонавиром, в настоящее время не установлена.

Перекрестная устойчивость к другим антиретровирусным препаратам

Возможность перекрестной резистентности между ингибиторами протеазы не полностью исследована. Поэтому неизвестно, как лечение ритонавиром будет влиять на активность одновременно или впоследствии назначаемых ингибиторов протеазы. Серийные изоляты ВИЧ, полученные от шести пациентов во время лечения ритонавиром, показали *in vitro* уменьшение чувствительности к ритонавиру при отсутствии одновременного уменьшения чувствительности к саквинавиру по сравнению с соответствующими исходными изолятами. Однако изоляты от двух из этих пациентов демонстрировали 8-кратное уменьшение чувствительности к индинавиру *in vitro*. Изоляты от двух из пяти пациентов, исследованных на наличие перекрестной резистентности к ампренавиру и нелфинавиру, демонстрировали уменьшение чувствительности к нелфинавиру (12-14 кратное), и ни в одном не было обнаружено уменьшения чувствительности к ампренавиру. Перекрестная резистентность между ритонавиром и ингибиторами обратной транскриптазы маловероятна, поскольку мишенями являются разные ферменты. *In vitro* один изолят, резистентный к зидовудину, оставался полностью чувствительным к ритонавиру.

Фармакокинетика

Фармакокинетика ритонавира дозозависима: при увеличении дозы ритонавира увеличиваются значения площади под кривой концентрация-время (AUC) и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}). Абсорбция препарата при приеме натощак повышается на 12%. При однократном приеме натощак капсул ритонавира в дозе 100, 200, 400, 600, 800 и 1000 мг, AUC составила от 3,92 до 123 мкг· ч/мл соответственно, максимальная концентрация (C_{max}) была в пределах от 0,416 до 12,7 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) составляет приблизительно 2 часа при приеме препарата натощак и 4 часа после приема пищи и с увеличением дозы препарата остается постоянным. Почечный клиренс составляет менее 0,1 л/ч и относительно постоянен при применении разных дозировок. Абсолютная биодоступность ритонавира не установлена, поскольку отсутствует лекарственная форма для парентерального введения. При однократном приеме после еды капсул ритонавира в дозе 600 мг AUC составляла 121,7±53,8 мкг · ч/мл.

При многократном приеме не натощак аккумуляция ритонавира несколько меньше, чем рассчитанная на основании однократной дозы, и зависит от времени лечения и дозозависимого увеличения клиренса (Cl/F). Было обнаружено, что концентрация ритонавира немного уменьшалась с течением времени, возможно, из-за индукции ферментов, однако, стабилизировалась к окончанию двух недель. Концентрация

стабильного равновесия в плазме крови при приеме препарата в дозе 600 мг 2 раза в сутки достигается к концу 2 недели, при этом максимальная концентрация (C_{max}) и остаточная концентрация в плазме (C_{trough}) составляют соответственно 11,2 мкг/мл и 3,7 мкг/мл. В равновесном состоянии клиренс у пациентов, принимавших 600 мг два раза в сутки, в среднем составляет 8,8 ± 3,2 л/час. Период полувыведения ритонавира 3-5 час.

Клинически значимой разницы AUC и C_{max} у мужчин и женщин не было отмечено. Статистически достоверной взаимосвязи между параметрами фармакокинетики ритонавира и массой тела не выявлено.

Кажущийся объём распределения ритонавира составляет около 0,41±0,25 л/кг после однократной дозы 600 мг. Связывание ритонавира с белками плазмы у человека составляет около 98 - 99%. Ритонавир связывается как с альфа$_1$-кислым гликопротеидом человека (AAG), так и с альбумином сыворотки человека (HSA) со сравнительно одинаковым сродством. Связывание с белками плазмы постоянно в диапазоне концентраций 1 - 100 мкг/мл.

Ритонавир интенсивно метаболизируется с участием цитохрома P450 печени, в основном с участием изофермента CYP3A и в меньшей степени CYP2D6. У человека найдено 5 метаболитов ритонавира. Основным является окислительный метаболит изопропилтиазола (M-2), антивирусная активность которого одинакова с ритонавиром. Однако AUC метаболита M-2 составляет всего 3% от AUC самого препарата.

Выведение ритонавира происходит в основном через кишечник (около 86%).

Особые группы пациентов

Дети

У детей в возрасте до 14 лет равновесный клиренс ритонавира при его приеме внутрь в дозе от 250 мг/м^2 до 400 мг/м^2 два раза в сутки был приблизительно в 1,5-1,7 раза выше, чем у взрослых. Концентрация ритонавира в крови после приёма доз от 350 мг/м^2 до 400 мг/м^2 два раза в сутки у детей сравнима с концентрацией ритонавира у взрослых, принимавших 600 мг (около 330 мг/м^2) два раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика ритонавира при применении в дозе 100 мг в сочетании с лопинавиром или в более высоких дозах, но без ингибиторов протеазы не отличается у пациентов в возрасте 50-70 лет и у пациентов более молодого возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью

В настоящее время специальных данных относительно этой группы пациентов нет. Однако, поскольку ритонавир активно связывается с белком, маловероятно, что он будет в значительной степени выводиться при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью действие ритонавира в дозе 400 мг при приеме 2 раза в сутки соответствовало таковому действию у пациентов контрольной группы в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Таким образом, у пациентов с легкой печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Достаточных данных о применении ритонавира у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью нет. Печеночная недостаточность легкой или умеренной степени не оказывает влияния на связывание ритонавира с белками плазмы крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИЧ-инфекция (у взрослых и детей старше 3 лет) в составе комбинированной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленная повышенная чувствительность к ритонавиру или к одному из компонентов препарата;

- тяжёлая печёночная недостаточность;
- детский возраст до 3 лет;
- одновременный прием следующих препаратов – альфузозин, амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин, эрготамин, энкаинид, флекаинид, клозапин, пимозид, пропафенон, хинидин, терфенадин, мидазолам, триазолам, вориконазол, симвастатин, ловастатин, рифабутин, петидин, пироксикам, декстропропоксифен, фузидовая кислота, дикалия клоразепат, эстазолам, диазепам, флуразепам, бупропион, препараты зверобоя продырявленного.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: гепатит, другие сопутствующие заболевания печени, повышение активности «печеночных» ферментов, умеренная печеночная недостаточность.

Одновременное применение ритонавира с некоторыми антигистаминными, седативными, снотворными, антиаритмическими препаратами может привести к потенциально тяжелым и/или угрожающим жизни побочным эффектам вследствие возможного влияния ритонавира на метаболизм в печени лекарственных препаратов (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Беременность и лактация

Поскольку в настоящее время отсутствуют адекватные данные по опыту применения ритонавира у беременных женщин, его назначение у данной категории пациентов возможно лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ- инфицированные женщины не должны кормить грудью своих детей, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

***Взрослые*:** Внутрь во время еды. Рекомендуемая доза составляет 600 мг (6 капсул) 2 раза в сутки.

Постепенное увеличение дозы Норвира в начальный период лечения может способствовать улучшению переносимости препарата. Начальная доза составляет не менее, чем 300 мг дважды в сутки в течение первых 3-х дней, далее дозу увеличивают на 100 мг 2 раза в сутки до 600 мг 2 раза в сутки в течение периода, не превышающего 2-х недель. Следует информировать пациентов о наиболее часто возникающих побочных реакциях, таких как желудочно-кишечные расстройства средней и тяжелой степени, парестезии, которые могут уменьшаться в процессе лечения. Не следует продолжать лечение ритонавиром в дозе 300 мг 2 раза в сутки более 3 дней.

***Комбинированные схемы лечения с двумя ингибиторами протеазы ВИЧ (ИП)*:** Клинический опыт двойной терапии, предусматривающей применение терапевтических доз ритонавира в сочетании с другим ингибитором протеазы, ограничен. Следовательно, при планировании двойной терапии с применением ритонавира следует принимать во внимание фармакокинетическое взаимодействие и данные по безопасности применяемых лекарственных средств. Этот класс лекарственных средств характеризуется высокой перекрёстной устойчивостью. Следует предусмотреть применение комбинации двух ИП с наименьшей перекрёстной устойчивостью. Применяя ритонавир в подобных схемах лечения, следует руководствоваться указанными факторами.

При применении ритонавира в сочетании с саквинавиром проводят тщательное титрование дозы, при этом начальная доза ритонавира составляет 300 мг 2 раза в сутки.

При применении ритонавира в сочетании с индинавиром также проводят тщательное титрование дозы, начиная лечение с дозы ритонавира 200 мг 2 раза в сутки, постепенно увеличивая ее в течение 2 недель на 100 мг 2 раза в сутки до 400 мг 2 раза в сутки.

Дети (3 года и старше): следует назначать ритонавир в комбинации с другими антивирусными препаратами.

Рекомендованная доза препарата Норвир для детей составляет 350-400 мг/м^2 2 раза в сутки, и она не должна превышать 600 мг 2 раза в сутки. Начальная доза 250 мг/м^2, ее следует увеличивать с интервалом 2-3 дня на 50 мг/м^2 2 раза в сутки. Если пациенты не переносят максимальную суточную дозу из-за побочного действия, назначают максимально переносимую дозу ритонавира в комбинации с другими противовирусными лекарственными средствами. Площадь поверхности тела (BSA) может быть рассчитана по следующей формуле:

$$BSA\ (м^2) = \sqrt{([Рост\ (см) \times Масса\ тела\ (кг)]/3600)}$$

Безопасность и эффективность ритонавира у детей в возрасте до 3 лет не установлена.

Пациенты пожилого возраста: коррекции дозы не требуется

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые

Наиболее часто у взрослых пациентов наблюдались астения, желудочно-кишечные (тошнота, диарея, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, нарушение вкуса) и неврологические расстройства, включая околоротовые и периферические парестезии.

Ниже перечислены побочные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях II-III фазы, связь которых с приемом ритонавира возможна или не установлена. У 2 % и более пациентов, принимавших ритонавир, отмечались следующие побочные явления:

Со стороны обмена веществ: гиперлипидемия, снижение массы тела.

Психические расстройства: беспокойство, бессонница.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, гиперестезии, парестезии, сонливость.

Со стороны дыхательной системы: усиление кашля, фарингит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, диспепсия, отрыжка, метеоризм, изъязвления полости рта.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: макулопапулезная сыпь, зуд, высыпания на коже, потливость.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия.

Общие нарушения: лихорадка, боль, астения.

Побочные явления, наблюдавшиеся менее, чем у 2% пациентов при проведении клинических исследований II-III фазы, связь которых с приемом ритонавира возможна или не установлена:

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, экхимоз, лейкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоз и тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет.

Со стороны обмена веществ: авитаминоз, кахексия, дегидратация, отеки, глюкозурия, подагра, гиперхолестеринемия, периферические отеки, перераспределение/накопление жира в тканях.

Со стороны нервной системы: нарушения сна, амнезия, афазия, атаксия, судороги, нарушение координации движений, невралгия, периферическая и чувствительная нейропатия, паралич, потеря вкуса, тремор, нарушение полей зрения, нарушение обоняния.

Психические расстройства: беспокойство, спутанность сознания, депрессия, эмоциональная неустойчивость, эйфория, галлюцинации, нервозность, личностные расстройства и аномалии мышления.

Со стороны органа зрения: нарушения зрения, амблиопия/неясное зрение, блефарит, диплопия, боль в глазах, воспаление радужной оболочки глаза, светобоязнь, увеит.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: боль в ухе, нарушение слуха, повышенное образование ушной серы, шум в ушах и головокружение.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, коллапс, геморрагии, гипотензия, мигрень, периферические сосудистые нарушения, ортостатическая гипотензия и тахикардия, инфаркт миокарда.
Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, диспноэ, носовые кровотечения, икота, гиповентиляция, интерстициальная пневмония, поражения легких и ринит.
Со стороны желудочно-кишечного тракта: нарушения стула, диарея с кровью, хейлит, колит, запор, дисфагия, эзофагит, гастрит, гастроэнтерит, желудочно-кишечные нарушения, желудочно-кишечные кровотечения, гингивит, илеит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, панкреатит, периодонтальные абсцессы, тенезмы, жажда.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: холангит, гепатит, гепатомегалия, поражение печени, печеночная недостаточность.
Со стороны кожи и подкожной клетчатки: акне, контактный дерматит, сухость кожи, экзема, отек лица, фолликулит, контагиозный моллюск, фотосенсибилизация, псориаз, себорея, крапивница, везикулобуллезная сыпь.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, артроз, боль в спине, суставные нарушения, мышечные спазмы (судороги), мышечная слабость, миозит, боль в шее, ригидность мышц шеи, судорожные подергивания (тик).
Со стороны почек и мочевыводящих путей: дизурия, гематурия, камни в почках, боль в области почек, никтурия, полиурия, пиелонефрит, уретрит, учащение мочеиспускания и задержка мочи, почечная недостаточность.
Со стороны половой системы: импотенция, снижение либидо.
Общие нарушения: нарушение походки, боль в грудной клетке, озноб, гриппоподобный синдром, недомогание, боль за грудиной, гипотермия.
Прочие: патологические изменения на электроокулограмме, электроретинограмме.

Побочные явления, зарегистрированные при маркетинговом опыте применения ритонавира:
Со стороны нервной системы: судороги, связь которых с приемом ритонавира не установлена.
Со стороны обмена веществ: дегидратация, обычно связанная с желудочно-кишечными расстройствами. Иногда дегидратация сопровождалась гипотензией, обмороком или почечной недостаточностью.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда.
Со стороны половой системы: меноррагия.

Изменения лабораторных показателей: повышение/понижение (≤ 1 %) содержания глюкозы, натрия, калия, хлоридов, общего кальция, магния, числа лейкоцитов (↑1%, ↓16%), числа нейтрофилов (↑1%, ↓3%); повышение креатинина (<1%), неорганического фосфора (<1%), мочевой кислоты (2%), общего билирубина (1%), щелочной фосфатазы (1%), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (4%), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (6%), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (<1%), триглицеридов (7%), ГГТП (12%), амилазы (2%), креатинфосфокиназы (КФК) (8%), числа эозинофилов (2%), протромбинового времени (1%), частичного активированного тромбопластинового времени (<1%); уменьшение содержания гемоглобина (3%), гематокрита (8%), альбумина (<1%), числа тромбоцитов (<1%).

Дети. Характер наблюдаемых побочных явлений у детей был сходным с таковым у взрослых пациентов. Рвота, диарея и кожная сыпь/аллергия были единственными связанными с приемом препарата побочными явлениями средней и тяжелой степени, наблюдаемыми у ≥ 2 % детей, принимавших ритонавир.

Изменение лабораторных показателей у детей

Следующие изменения лабораторных показателей 3-4 степени наблюдались у ≥3 % детей, получавших лечение ритонавиром в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами обратной транскриптазы: нейтропения (9%), повышение амилазы (7%), тромбоцитопения (5%), анемия (4%) и повышение АСТ (3%).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Наблюдения острой передозировки у человека ограничены. У пациента, принимавшего 1500 мг ритонавира в сутки 2 дня подряд, наблюдались парестезии, которые прекратились с уменьшением дозы препарата. Сообщается также о другом случае развития почечной недостаточности, который сопровождался эозинофилией.

Специфического антидота при передозировке ритонавира не существует. Лечение передозировки ритонавира должно заключаться в проведении поддерживающих мероприятий, включая наблюдение за жизненно важными показателями и состоянием пациента. Рекомендуется промывание желудка через зонд и введение активированного угля. Поскольку ритонавир интенсивно метаболизируется печенью и в значительной степени связывается с белками, то вряд ли диализ будет полезен для удаления большого количества препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Действие других препаратов на фармакокинетику ритонавира

Препараты, увеличивающие активность CYP3A, такие как фенобарбитал, карбамазепин, дексаметазон, фенитоин, рифампицин и рифабутин, приводят к повышению клиренса ритонавира, вследствие чего уменьшается его концентрация в плазме крови.

Рифампицин приводит к снижению AUC и C_{max} ритонавира, в то время как кларитромицин и флуконазол повышают значения указанных параметров, а диданозин и зидовудин не влияют на них. Флуоксетин повышает AUC ритонавира но не оказывает влияния на его C_{max}.

Курение табака приводит к уменьшению AUC ритонавира на 18%.

Действие ритонавира на фармакокинетику других препаратов

Ритонавир обладает высоким сродством к нескольким изоферментам системы цитохрома Р450, которые можно расположить по степени убывания в ряду : CYP3A4> CYP2D6> CYP2C9> CYP2C19>> CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1. Доказано, что ритонавир может увеличивать активность глюкуронозилтрансферазы, что может потребовать увеличения дозировки препаратов, биотрансформирующихся под действием этого фермента, вследствие снижения их эффективности при совместном приеме.

Имеются сообщения о развитии побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы при одновременном назначении ритонавира с дизопирамидом, мексилетином, нефазадоном или флуоксетином.

Алпразолам: статистически значимо понижается C_{max} алпразолама (16%) и его седативный эффект при одновременном приёме с ритонавиром. Могут наблюдаться также незначительные психомоторные нарушения.

Ампренавир: концентрация повышается.

Буспирон: в первую очередь метаболизируется CYP3A4, поэтому его концентрация может значительно повышаться, вследствие чего рекомендуется снижение дозы буспирона на фоне его приема с ритонавиром.

Кларитромицин: метаболизм значительно ингибируется, вследствие чего C_{max} кларитромицина увеличивается на 31%, C_{min} – на 182% и AUC на 77%.

Практически полностью подавляется образование 14-гидроксикларитромицина (основной метаболит кларитромицина).

Из-за большого терапевтического диапазона действия кларитромицина нет необходимости снижения его дозы у пациентов с нормальной функцией почек. Для пациентов с почечной недостаточностью следует предусмотреть следующую корректировку дозы: при клиренсе креатинина (КК) от 30 до 60 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 50%, при КК < 30 мл/мин дозу кларитромицина следует уменьшить на 75%. Дозы кларитромицина > 1 г/сутки не следует назначать в сочетании с ритонавиром.

Делавирдин: ингибитор CYP3A4 - метаболизируемых препаратов. Увеличивает равновесные C_{max} и AUC ритонавира на 50% и 75% соответственно, вследствие чего требуется снижение дозы ритонавира. В свою очередь ритонавир не оказывает воздействия на фармакокинетику делавирдина.

Дезипрамин: ритонавир увеличивает на 145% AUC дезипрамина, поэтому следует предусмотреть снижение дозы дезипрамина для пациентов, принимающих его в сочетании с ритонавиром.

Диданозин: ритонавир понижает равновесные C_{max} и AUC диданозина на 16% и 13% соответственно. Во избежание несовместимости рекомендуется применять препараты с интервалом не менее, чем в 2,5 часа.

Дигоксин: одновременный прием ритонавира (300 мг каждые 12 часов) и дигоксина приводит к значительному повышению уровня дигоксина. При совместном назначении ритонавира и дигоксина следует соблюдать осторожность, осуществляя адекватный мониторинг уровня дигоксина в плазме.

Дисульфирам/метронидазол: в капсулах с ритонавиром содержится 12% этанола, поэтому следует избегать совместного приема ритонавира с дисульфирамом или препаратами, обладающими подобным дисульфираму действием, например, с метронидазолом.

Эфавиренз: равновесная AUC эфавиренза увеличивалась на 21%. Наблюдалось связанное с этим 17% увеличение AUC ритонавира.

Флутиказона пропионат: прием ритонавира и флутиказона пропионата приводит к увеличению концентрации флутиказона пропионата.

Фузидовая кислота: предполагается, что применение ритонавира в сочетании с фузидовой кислотой увеличивает концентрацию как фузидовой кислоты, так и ритонавира, как ингибитора протеазы в плазме.

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*): не следует принимать в сочетании с ритонавиром, поскольку концентрация ритонавира в плазме понижается вследствие индукции CYP3A4. В результате чего понижается терапевтическая эффективность и развивается устойчивость к ритонавиру.

Индинавир: ритонавир ингибирует метаболизм индинавира, протекающий с участием CYP3A, и приводит к увеличению концентрации индинавира в плазме.

Риск нефролитиаза может увеличиваться при сочетании ритонавира с индинавиром в дозах, равных или превышающих 800 мг два раза в сутки. Необходимо поддержание адекватной гидратации пациентов и проведение контроля за их состоянием.

Кетоконазол: применение ритонавира в сочетании с кетоконазолом (200 мг/сутки) выражалось в заметном подъёме уровней кетоконазола в плазме: средняя AUC_{0-24} увеличивалась на 244% и C_{max} на 55%. Средний период полувыведения кетоконазола увеличивался с 2,7 до 13,2 часов. Средние значения AUC_{0-24} и C_{max} ритонавира увеличивались на 18% и 10% соответственно. Дозы ритонавира не нуждаются в корректировке при одновременном приеме с кетоконазолом, в то время как дозы кетоконазола 200 мг/сутки и выше не следует применять в сочетании с ритонавиром. Рекомендуется снижать дозы кетоконазола.

Метадон: применение ритонавира в сочетании с метадоном вызывало снижение концентрации метадона. Может потребоваться увеличение дозы метадона.

Нелфинавир: взаимодействие между ритонавиром и нелфинавиром, вероятно, происходит как с ингибированием, так и с индукцией цитохрома Р450. Одновременно

со значительным увеличением концентрации М8 (основного активного метаболита нелфинавира), концентрация самого нелфинавира увеличивается в меньшей степени.

Контрацептивные препараты для приема внутрь или в форме пластыря: применение ритонавира в сочетании с комбинированными формами этинилэстрадиола для приема внутрь выражалось в снижении средней AUC этинилэстрадиола на 32%, а его C_{max} – на 40%. Следует увеличить дозы контрацептива, содержащего этинилэстрадиол, или использовать альтернативные методы контрацепции.

Рифабутин: применение в сочетании с ритонавиром приводит к многократному (от 4 до 35 раз) увеличению AUC рифабутина и его активного метаболита 25-О-дезацетил рифабутина соответственно, что имеет клиническое значение. Рекомендуется снижение дозы рифабутина, по крайней мере, на 3/4 от обычной суточной дозы 300 мг (т.е. 150 мг через день или 3 раза в неделю). При необходимости рекомендуется дальнейшее уменьшение дозы.

Саквинавир: данные исследований фармакокинетики у пациентов указывают на то, что его применение в сочетании с ритонавиром вызывает многократное увеличение концентрации саквинавира в крови (AUC, 17-кратное увеличение). Длительная комбинированная терапия в дозах более 400 мг два раза в сутки каждого препарата сопровождалась увеличением частоты побочных реакций. Не следует назначать саквинавир и ритонавир вместе с рифампицином из-за риска тяжелого гепатотоксического действия, проявляющегося повышением уровня «печеночных» трансаминаз.

Средства для лечения эректильной дисфункции

Силденафил: рекомендуется с осторожностью использовать силденафил пациентам, принимающим ритонавир. Приём силденафила в сочетании с ритонавиром вызывает значительное (11-кратное) увеличение AUC силденафила в плазме, в связи с чем повышается риск развития побочных реакций, ассоциированных с силденафилом, таких как гипотензия, обморок, нарушения зрения и длительная эрекция.

Тадалафил: следует использовать тадалафил с осторожностью в уменьшенных дозах – не более 10 мг каждые 72 часа с усиленным наблюдением за развитием нежелательных явлений.

Варденафил: следует использовать варденафил с осторожностью в уменьшенных дозах –не более 2,5 мг каждые 72 часа с усиленным наблюдением за развитием нежелательных явлений.

Комбинация сульфаметоксазола/триметоприма: применение ритонавира в сочетании с сульфаметоксазолом/триметопримом вызывало 20% снижение AUC сульфаметоксазола и 20% увеличение AUC триметоприма. Коррекции дозировки сульфаметоксазола/триметоприма во время терапии ритонавиром обычно не требуется.

Теофиллин: может потребоваться увеличение дозы теофиллина, поскольку применение в сочетании с ритонавиром вызывало снижение AUC теофиллина на 43%.

Тразодон: одновременное применение ритонавира и тразодона может увеличивать концентрацию тразодона. Наблюдались такие нежелательные явления, как тошнота, головокружение, гипотензия и обморок. Следует соблюдать осторожность при назначении тразодона вместе с ингибитором CYP3A4, таким как ритонавир, и может потребоваться уменьшение дозы тразодона.

Вориконазол: показано, что сопутствующее назначение ритонавира по 400 мг каждые 12 часов уменьшает AUC вориконазола в равновесном состоянии в среднем на 82%; поэтому совместное назначение этих препаратов не рекомендуется.

Варфарин: концентрация варфарина может меняться при его применении вместе с ритонавиром - рекомендуется контролировать показатели свёртываемости крови.

Зидовудин: ритонавир снижал C_{max} и AUC зидовудина примерно на 27% и 25% соответственно. Однако, изменения дозы зидовудина при применении с ритонавиром не требуется.

Влияние ритонавира на фармакокинетику других препаратов при одновременном применении.

Ритонавир приводит к значительному увеличению AUC (более, чем в 3 раза) следующих препаратов: алфетанил, амиодарон, аторвастатин, бромокриптин, буспирон, верапамил, дексаметазон, дилтиазем, индинавир, исрадипин, итраконазол, карбамазепин, кетоконазол, лидокаин, ловастатин, лоратадин, миконазол, нефазодон, никардипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, нифедипин, рифабутин, саквинавир, сертралин, симвастатин, сиролимус, такролимус, тамоксифен, фелодипин, фентанил, флутиказон, фузидовая кислота, хинин, циклоспорин, эритромицин.

Ритонавир приводит к умеренному увеличению AUC (в 1,5-3 раза) препаратов: амитриптилин, бупропион, венлафаксин, винбластин, винкристин, галоперидол, гидрокодон, дезипрамин, дексфенфлурамин, диазепам, дизопирамид, дронабинол, золпидем, имипрамин, кларитромицин, кломипрамин, клоназепам, дикалия клоразепат, мапротилин, мексилетин, метамфетамин, метопролол, нортриптилин, оксикодон, ондансетрон, паклитаксел, пароксетин, пенбутолол, перфеназин, пиндолол, преднизолон, декстропропоксифен, рисперидон, тиоридазин, тразодон, трамадол, тримипрамин, флуоксетин, флуразепам, хлорпромазин, эстазолам, этопозид, этосуксимид.

Ритонавир приводит к умеренному увеличению или уменьшению AUC препаратов глибурид, глимеприд, глипизид, диклофенак, ибупрофен, индометацин, ифосфамид, лансопразол, лозартан, омепразол, пироксикам, прогуанил, пропранолол, толбутамид, флурбипрофен, циклофосфамид.

При использовании с ритонавиром возможно уменьшение AUC препаратов атовахон, гидроморфон, дивалпрекс, дифеноксилат, кетопрофен, кеторолак, клозапин, клофибрат, кодеин, ламотриджин, лоперамид, лоразепам, петидин, метадон, метоклопрамид, морфин, напроксен, оксазепам, пропофол, темазепам, теофиллин, фенитоин, этинилэстрадиол.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лабораторные тесты

Прием ритонавира сопровождается изменением уровня триглицеридов, холестерина, АЛТ, АСТ, ГГТП, КФК и мочевой кислоты. Соответствующие лабораторные тесты следует проводить до начала терапии ритонавиром и повторять с периодическим интервалом во время нее или при наличии клинических признаков или симптомов, возникающих во время лечения.

Гемофилия

У пациентов с гемофилией типа А или В, получающих лечение ингибиторами протеазы, отмечались случаи усиления кровотечения, включая спонтанное образование кожных гематом и гемартроза. Некоторым пациентам был назначен дополнительный фактор VIII. Более, чем в половине описанных случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено или возобновлено. Хотя причинная связь установлена, механизм взаимодействия не известен.

Перераспределение жира

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, наблюдается перераспределение/накопление жира в теле с отложением его в области спины и шеи (горб буйвола), уменьшением жировых отложений на лице и конечностях, увеличением грудных желез и «кушингоидной» внешностью.

Изменение липопротеидов крови

Лечение ритонавиром в виде монотерапии или в комбинации с саквинавиром приводит к значительному увеличению концентрации триглицеридов и общего холестерина. Определение триглицеридов и холестерина следует проводить перед началом лечения

ритонавиром и с периодическими интервалами во время него, должна быть назначена соответствующая терапия в случае нарушения этих показателей.

Синдром восстановления иммунной системы

Синдром восстановления иммунной системы был описан у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, включающую ритонавир. Во время начальной фазы антиретровирусной терапии у пациентов могут обостряться ранее бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции (например, вызванные Micobacterium Avium, цитомегаловирусом, пневмония, вызванная Pneumocystis carinii, или туберкулез), которые могут потребовать дальнейшего наблюдения и лечения.

Аллергические реакции

Были описаны аллергические реакции, включающие крапивницу, слабые кожные высыпания, бронхоспазм и ангионевротический отек. Имеются также сообщения о редких случаях анафилаксии и синдрома Стивенса-Джонсона.

Реакции со стороны печени

У пациентов, принимающих ритонавир в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами, встречается 5-кратное повышение «печеночных» трансаминаз, клинические проявления гепатита и желтуха. Риск повышения трансаминаз наблюдается у пациентов, имеющих гепатит В или С. Поэтому пациентам с заболеваниями печени, изменением «печеночных» ферментов или гепатитом, следует назначать ритонавир с осторожностью.

Имеются сообщения о нарушении функции печени, причем в нескольких случаях с летальным исходом. Последние, как правило, наблюдались у пациентов, принимающих большое количество сопутствующих препаратов и/или имеющих позднюю стадию СПИДа. Наличия определенной причинной взаимосвязи с приемом ритонавира не было установлено.

Панкреатит

У пациентов, получающих терапию ритонавиром, наблюдался панкреатит с гипертриглицеридемией у некоторых из них. Сообщается о случаях с летальным исходом. У пациентов на поздней стадии СПИДа риск повышения триглицеридов и панкреатита возрастает.

Панкреатит следует заподозрить при наличии характерных клинических симптомов (тошнота, рвота, боль в животе) или изменения лабораторных показателей (такие как повышенные уровня липазы или амилазы в сыворотке). Пациенты, у которых наблюдаются эти признаки или симптомы, должны быть обследованы, и, если установлен диагноз панкреатита, терапия ритонавиром должна быть прекращена.

Сахарный диабет/Гипергликемия

Сообщалось о впервые возникшем сахарном диабете, утяжелении имеющегося сахарного диабета и гипергликемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию ингибиторами протеазы. Некоторым пациентам для лечения этих явлений требовалось назначение или коррекция дозировки инсулина или сахароснижающих препаратов для приема внутрь. В некоторых случаях развивался диабетический кетоацидоз. Иногда гипергликемия сохранялась и после отмены ингибиторов протеазы. Причинная взаимосвязь между этими явлениями и терапией ингибиторами протеазы не была установлена.

Глюкокортикостероиды

Системные кортикостероидные эффекты, включая синдром Кушинга и угнетение функции надпочечников, были описаны при одновременном назначении ритонавира с ингаляционным или интраназальным флутиказоном пропионатом. Развитие похожих симптомов при совместном использовании ритонавира с другими ингаляционными глюкокортикостероидами, которые метаболизируются сходно с флутиказоном, такими как будесонид, не может быть исключено. Особую осторожность следует соблюдать

при назначении ритонавира и любого из этих ингаляционных или интраназальных глюкокортикостероидов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы

Метаболизм ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы симвастатина и ловастатина значительно зависит от метаболизма CYP3A, таким образом совместное назначение ритонавира с симвастатином или ловастатином не рекомендуется из-за повышенного риска миопатии, включая рабдомиолиз. Необходимо также соблюдать осторожность и уменьшать дозировки при одновременном назначении аторвастатина, который метаболизируется CYP3A4 в меньшей степени. В случае, если пациенту показано лечение ингибитором ГМГ-КоА редуктазы, рекомендуется использовать правастатин или флувастатин.

Антагонисты альфа$_1$-адренорецепторов

Основываясь на результатах исследования лекарственного взаимодействия с кетоконазолом, другим мощным ингибитором CYP3A4, и альфузозином, в присутствии ритонавира (600 мг 2 раза в день), следует ожидать значительного увеличения воздействия альфузозина. Поэтому альфузозин не следует назначать вместе с ритонавиром.

Ингибиторы протеазы

Сообщается, что применение типранавира в сочетании с ритонавиром в дозе 200 мг сопровождалось развитием гепатита с клиническими проявлениями и печеночной декомпенсации с летальными исходами в нескольких случаях. Особую осторожность необходимо проявлять в отношении пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, поскольку риск гепатотоксического действия этих препаратов у них повышен.

Седативные препараты

При одновременном применении с ритонавиром повышается концентрация в плазме дикалия клоразепата, диазепама, эстазолама, флуразепама, мидазолама и триазолама, поэтому возрастает риск чрезмерного седативного действия и угнетения дыхания.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами

Ритонавир специально не испытывался в отношении его возможного влияния на способность управления автомобилем и работу с механизмами. Поскольку сонливость и головокружение являются известными нежелательными эффектами ритонавира, это следует принимать во внимание при вождении автомобиля и работе с механизмами.

Рекомендации по хранению

При применении препарата следует иметь ввиду, что открытый флакон может храниться при температуре не выше 25°С в течение 30 дней без холодильника.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы мягкие 100 мг.

По 84 капсулы в пластиковом флаконе белого цвета, изготовленном из полиэтилена высокой плотности, который закрывается навинчивающейся крышкой белого цвета, имеющей приспособление, препятствующее открытию флакона детьми. По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 °С до 8°С. Не замораживать

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ
2 года.
Не использовать после окончания срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Эбботт Лэбораториз Лимитед [Великобритания], произведено Кардинал Хелс 409, Инк., 2725, Шерер Драйв, С. Петербург, Флорида 33716, США.

Претензии потребителей направлять в представительство фирмы «Эббот Лэбораториз С.А.» по адресу 107031, Москва, Дмитровский пер. д. 9. Тел. (495) 258 42 70

RUS/NorSEC May 22, 2007

CCDS02341006 October, 2006

Представитель фирмы О.И. Близнюк

И.о Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев